

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-97856

(P2001-97856A)

(43) 公開日 平成13年4月10日 (2001.4.10)

(51) IntCl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/192		A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 6
31/167		31/167	4 C 2 0 6
31/439		31/439	
A 6 1 P 11/14		A 6 1 P 11/14	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平11-278756

(22) 出願日 平成11年9月30日 (1999.9.30)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 北原 明美

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 武永 敬明

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮咳剤

(57) 【要約】

【目的】 風邪症候群等による咳嗽症状に対し、鎮咳効果が著しく改善された風邪用咳止め薬を提供する。

【構成】 (a) イブプロフェンおよびアセトアミノフェンからなる群より選ばれる1種または2種の化合物並びに、(b) ジメモルファンまたはその塩を配合した鎮咳剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) イブプロフェンおよびアセトアミノフェンからなる群より選ばれる1種または2種の化合物並びに、(b) ジメモルファンまたはその塩を配合した鎮咳剤。

【請求項2】 ジメモルファンまたはその塩と、イブプロフェンおよびアセトアミノフェンからなる群より選ばれる1種または2種の化合物の配合比率が1:2.7~1:80である、請求項1記載の鎮咳剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、鎮咳剤に関する。さらに詳しくは、咳嗽症状に対し鎮咳効果が増強された鎮咳剤に関する。

【0002】

【従来の技術】咳嗽症状に対応する咳止め成分にはコデイン類をはじめとする麻薬成分、臭化水素酸デキストロメトルファン、ジメモルファン、クロベラスチンなどの非麻薬成分などがあった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、麻薬成分については、効果に長年の実績があるものの、習慣性をはじめ傾眠や幻覚等の副作用が、また非麻薬成分にあるは、十分な鎮咳効果が得られないという欠点があるため、低用量で効果が高く、つかいやすい薬剤の開発が望まれている状況にあった。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、風邪による咳を除去軽減する効果を改善することを目的として鋭意研究した結果、ジメモルファンまたはその塩に、非ステロイド性抗炎症薬のうちイブプロフェンおよびアセトアミノフェンからなる群より選ばれる1種または2種の化合物を配合したところ、これらの化合物に限って鎮咳効果が増強されることを見出し、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は(a)イブプロフェンおよびアセトアミノフェンからなる群より選ばれる1種または2種の化合物並びに、(b)ジメモルファンまたはその塩を配合した鎮咳剤である。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明において、ジメモルファンの塩とは塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩またはフマル酸塩である。

【0007】また、ジメモルファンまたはその塩の1日の投与量は15~75mg、好ましくは30~60mgであり、これに対して(a)成分は、1:2.7~1:80の配合比率で配合するのがよい。

アセトアミノフェン	900g
リン酸ジメモルファン	30g
ノスカピン	48g
マレイン酸クロルフェニラミン	7.5g

【0008】また、本発明の鎮咳剤には、(a)成分、(b)成分の他に、必要に応じて去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、気管支拡張薬、消炎酵素薬・炎症薬、抗コリン薬、眠気防止薬、ビタミン類、生薬、制酸薬等から選ばれる少なくとも一つの薬剤を適宜に配合して、咳嗽症状以外の他の風邪症状にも対応した薬剤とすることもできる。

【0009】本発明の鎮咳剤は通常、成人に対して1日当たり、(a)成分および(b)成分を含めた主薬成分として300~1500mgを1回ないし数回に分けて経口投与することができる。この投与量は、年齢、体重、病状により適宜増減することができる。

【0010】本発明の鎮咳剤は錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、ソフトカプセル剤、発泡剤、ドロップ剤、紙剤、口腔内溶解剤、ドライシロップ剤、内服液剤、ストリーム剤等の投与形態の製剤として用いることができる。

【0011】これらの製剤は、常法により調製することができる。製剤の調製に使用する担体としては、乳糖、デンプン、砂糖、マンニトール、結晶セルロースなどの賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、PVPなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルクなどの滑沢剤があり、この他必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素、矯味剤などを使用することができる。

【0012】また、内服液剤においては製剤の調製に使用する担体としては、ショ糖脂肪酸エステル類、ステアリン酸ポリオキシル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ポリオキシエチレンモノ脂肪酸エステル類等の界面活性剤、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の増粘剤、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液等の有機酸系・無機酸系のpH調整剤があり、この他必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、甘味剤等を使用することができる。

【0013】

【実施例】以下に実施例及び試験例を挙げ本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は下記の例に限定されるものではない。

【0014】(実施例1)下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、得られた混合粉末を2号硬カプセルに200mgずつ充填し、カプセルを得た。

【0015】

d l-塩酸メチルエフェドリン	60 g	
塩酸ブロムヘキシシ	12 g	
無水カフェイン	75 g	
ビタミンB1	24 g	
ビタミンB2	12 g	
乳糖	235 g	
微結晶セルロース	182.5 g	
ステアリン酸マグネシウム	14 g	
(実施例2) 下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、得られた混合粉末を直打法により1錠重量25	0mgになるように打錠し、錠剤を得た。	
	【0016】	
イブプロフェン	450 g	
リン酸ジメモルファン	30 g	
d l-塩酸メチルエフェドリン	60 g	
ノスカピン	48 g	
塩酸アンブロキソール	45 g	
メキタジン	4 g	
乳糖	140 g	
微結晶セルロース	180 g	
ステアリン酸マグネシウム	23 g	
硬化ヒマシ油	20 g	
(実施例3) 下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、実施例2に準拠し1錠重量300mgになるよ	うに打錠し、錠剤を得た。	
	【0017】	
アセトアミノフェン	900 g	
フマル酸ケトチフェン	2 g	
リン酸ジメモルファン	60 g	
ノスカピン	48 g	
d l-塩酸メチルエフェドリン	60 g	
塩酸アンブロキソール	45 g	
無水カフェイン	75 g	
乳糖	100 g	
微結晶セルロース	180 g	
ステアリン酸マグネシウム	20 g	
硬化ヒマシ油	10 g	
(実施例4) 下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、実施例2に準拠し1錠重量300mgの錠剤を	得た。	
	【0018】	
イブプロフェン	450 g	
フマル酸ケトチフェン	2 g	
リン酸ジメモルファン	60 g	
ノスカピン	48 g	
塩酸アンブロキソール	45 g	
塩酸メチルシステイン	300 g	
塩酸トリメトキノール	6 g	
無水カフェイン	75 g	
ビタミンB1硝酸塩	8 g	
ビタミンB2	4 g	
乳糖	400 g	
微結晶セルロース	370 g	
ステアリン酸マグネシウム	20 g	
硬化ヒマシ油	12 g	
(実施例5) 蒸留水に下記成分を加え攪拌し均一にし	た。その後、pH調整剤(リン酸緩衝液)にてpH4.	

3に調整し、蒸留水を加えて全量を1000mlにして【0019】  
製した。

アセトアミノフェン	900g
リン酸ジメモルファン	60g
塩酸エピナスチン	20g
d1-塩酸メチルエフェドリン	60g
塩酸ブロムヘキシシン	12g
塩化リゾチーム	60g (力価)
無水カフェイン	50g
ビタミンC	300g
D-ソルビトール	50g
クエン酸ナトリウム	5g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1g
香料	微量

(試験例1) [配合製剤の咳症状に対する作用]

抑制率を比較し評価した。

#### 試験方法

SD系雄性ラットを1群5匹として6群用いた。亜硫酸ガス暴露装置を用い、大気に亜硫酸ガスを2.5%混合し、その気体中にラットを5秒間暴露させ、人工的に咳嗽反応を発生させた。これらのラットに、表1に示す6種の試験薬を経口投与し、1分間当たりの咳反応回数の

【0020】試験薬は、各種類とも気体暴露24時間前、12時間前、1時間前の3回、3mlを経口投与した(コントロール群には、精製水3mlを与えた。)

【0021】

【表1】

試験薬の処方一覧 (50ml中、単位mg)

	A群	B群	C群	D群	E群	F群
アセトアミノフェン	900	/	900	/	/	/
イブプロフェン	/	450	/	450	/	/
リン酸ジメモルファン	30	30	/	/	30	/

【0022】結果を表2に示す。

群の薬剤に優れた効果があることが証明された。

【0023】SD系雄性ラットによる咳嗽反応に対する抑制作用の程度はAまたはB群が優っており、これらの

【0024】

【表2】

試験結果 (咳嗽症状の回数とコントロール群(F群)に対する抑制率)

A群	B群	C群	D群	E群	F群
5.3回/分 (83.6%)	4.3回/分 (88.7%)	23.6回/分 (27.2%)	24.2回/分 (25.3%)	19.6回/分 (39.5%)	32.4回/分 (.....)

【0025】

優れた鎮咳剤を提供することが可能となった。

【発明の効果】本発明により、咳嗽反応に対する作用が

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC27 MA02 MA03  
MA04 MA09 MA10 NA05 NA06  
ZA62  
4C206 AA01 AA02 DA24 FA31 MA02  
MA03 MA04 MA17 NA05 NA06  
ZA62